

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DISGREGANTE DE UNA CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA RETICULADA EN PELETS DE HIDROCLOROTIAZIDA-CELULOSA MICROCRISTALINA

J.A. Rodríguez; J.L. Gómez-Amoza; C. Souto y R. Martínez-Pacheco

*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela. 15782 Santiago de Compostela.*

### Introducción

La celulosa microcristalina es, sin duda, el excipiente base más utilizado en extrusión-esferonización. Su capacidad de retención de cantidades elevadas de agua en su estructura interna dota a las masas humectadas a que da lugar de características reológicas muy adecuadas para esta finalidad (1). Entre las alternativas tecnológicas propuestas para acelerar el proceso de cesión de principios activos a partir de pelets de celulosa microcristalina cabe destacar la incorporación de excipientes hidrosolubles, tensoactivos o disgregantes (2, 3), la sustitución de agua por mezclas hidroalcohólicas como líquido de humectación, etc (4).

En esta línea, el objetivo del presente estudio es delimitar las posibilidades que ofrece uno de los disgregantes más eficaces –carboximetilcelulosa sódica reticulada- para incrementar la velocidad de disolución de un principio activo de reducida hidrosolubilidad –hidroclorotiazida- a partir de pelets de celulosa microcristalina. Además, se ha incluido la evaluación de los efectos de la composición del líquido de humectación, con influencia bien conocida sobre la estructura microporosa de los pelets, lo que permitirá detectar la existencia de una interacción de esta variable con la de proporción de agente disgregante.

### Materiales y Métodos

#### Materiales

Celulosa microcristalina (Avicel PH101, lote 6818C, FMC). Carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol, lote 1037C, FMC).

Hidroclorotiazida (lote 126, U.T.E.F.). Etanol absoluto (lote 122010961, Panreac Química S.A.)

#### Métodos

##### *Caracterización reológica de las masas humectadas*

Se prepararon mezclas celulosa microcristalina-disgregante-hidroclorotiazida (90/10, p/p) con líquido de humectación en mezclador Heidolph RZR 50 (10 min, 300 rpm) y se determinó, por triplicado, la consistencia de muestras de 30 g de cada una de ellas en equipo Caleva Mixer Torque Rheometer funcionando a 52 rpm. Para cada líquido de humectación (agua y agua/etanol, 50/50) y cada proporción de disgregante (0, 2.5 y 5%) se identificó la mezcla de máxima consistencia.

##### *Preparación de los pelets*

Las masas humectadas de máxima consistencia fueron extrudidas (Caleva Model 10, 60 rpm, 1 mm luz) y a continuación se procedió a su esferonización (Caleva Model 120, 1200 rpm, 10 min). Finalmente los pelets se desecaron en estufa (40°C, 12 horas) con circulación de aire.

##### *Caracterización de los pelets*

Para la caracterización granulométrica de los pelets se utilizó un estereomicroscopio Olympus SZ60 conectado a una cámara de vídeo. Para cada formulación se calculó el diámetro de Feret, de al menos 600 pelets, medido desde cuatro ángulos diferentes. Para la estimación del diámetro medio, los valores se ajustaron a una distribución normal para la que se obtuvieron los mejores resultados. La forma de los pelets se cuantificó a través del parámetro circularidad. Las características microestructurales se

definieron a través de datos procedentes de porosimetría por intrusión de mercurio (Micromeritics Pore Sizer 9305; 0.6-25000 psi). El parámetro volumen microporoso corresponde al volumen total de los poros de tamaño superior a 0.1  $\mu\text{m}$ ). Para la evaluación de las propiedades de flujo se utilizaron medidas de densidad aparente (Hosokawa Powder Tester PT-E 20 min, 50 golpes/min) a partir de las cuales se calculó el parámetro compresibilidad. La friabilidad (pérdida de peso por eliminación de partículas de tamaño menor a 250 micras) se determinó en mezclas de 20 g de pelets con 30 g de perlas de vidrio (Erweka TAB, 15 min, 20 rpm).

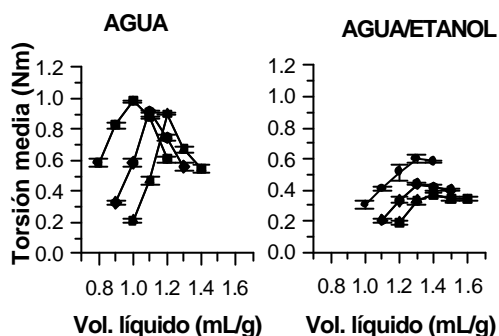
Los ensayos de disolución se llevaron a cabo de acuerdo con las condiciones experimentales descritas en la USP 24 ed. para comprimidos de hidroclorotiazida (aparato II, 900 mL HCl 0.1N, 37°C, 50 rpm). La determinación de la concentración de principio activo disuelto se llevó a cabo por espectrofotometría directa (Shimadzu, UV-240) a 272 nm. Para la caracterización de la velocidad de disolución se utilizó la eficacia de disolución 0-8 horas y se llevó a cabo un análisis cinético de los perfiles de disolución (5)

La cuantificación de los efectos de la composición del líquido de humectación expresada como porcentaje de etanol en la mezcla y porcentaje de Ac-Di-Sol, así como el de su interacción sobre las diferentes propiedades de los pelets se llevó a cabo por regresión lineal múltiple secuencial (Statgraphics, versión 7.0)

## Resultados y Discusión

En la Figura 1 se presentan los valores de torsión media de las seis masas humectadas objeto de estudio para diferentes volúmenes de

líquido de humectación. Como puede observarse, la identificación de las masas humectadas de máxima consistencia resulta sumamente fácil cuando se utiliza el agua como líquido de humectación. Sin embargo, el empleo de la mezcla hidroalcohólica provoca fuertes reducciones en los valores de torsión media y un marcado "aplanamiento" de los reogramas. Los incrementos observados en el valor del volumen de líquido de humectación a medida que las mezclas se enriquecen en agente disgregante, resultan lógicas si se tiene en cuenta su marcada hidrofilia y su capacidad de captación de agua (6). Asimismo, las propiedades de la celulosa microcristalina, relativas a su interacción con el agua (7, 8), permiten explicar adecuadamente que la incorporación de etanol al líquido de humectación hace necesario incrementar el volumen de éste si se quieren obtener sistemas de consistencia máxima.



**Figura 1** Perfiles de consistencia de mezclas de hidroclorotiazida/celulosa microcristalina/Ac-Di-Sol con diferentes proporciones de disgregante (●, 0%; ◆, 2.5%; ■, 5%)

En la Tabla 1 se presentan los valores medios de los parámetros seleccionados para llevar a cabo la caracterización de las distintas formulaciones de pelets objeto de estudio.

**Tabla 1:** Resultados medios (DE) obtenidos en la caracterización de los pelets<sup>b</sup>.

Composición liq. Humectación (agua:etanol, v/v)	Proporción de disgregante (%)	Díámetro medio (mm) <sup>a</sup>	Circularidad	Volumen microporoso (cm <sup>3</sup> /g)	Eficacia de disolución 0-8 h (%)
100/0	0	794.6±1.15	0.949(2.2·10 <sup>-2</sup> )	0.0370(3.6·10 <sup>-3</sup> )	56.79(0.01)
	2.5	886.2±1.13	0.946(2.5·10 <sup>-2</sup> )	0.0418(3.5·10 <sup>-3</sup> )	56.79(0.01)
	5	871.0±1.13	0.936(2.4·10 <sup>-2</sup> )	0.0604(2.5·10 <sup>-3</sup> )	57.28(0.40)
50/50	0	1014.3±1.16	0.942(2.6·10 <sup>-2</sup> )	0.1184(4.2·10 <sup>-3</sup> )	53.41(0.01)
	2.5	830.5±1.15	0.944(2.3·10 <sup>-2</sup> )	0.1855(3.5·10 <sup>-3</sup> )	64.46(0.02)
	5	787.8±1.18	0.942(2.3·10 <sup>-2</sup> )	0.2316(3.2·10 <sup>-3</sup> )	73.73(0.01)

<sup>a</sup> Díámetro medio ± desviación standard procedentes del ajuste a una distribución normal.

<sup>b</sup> Para todas las formulaciones la friabilidad es igual a cero

De su observación se deduce que, tanto el tamaño medio como la esfericidad de los pelets resultó ser adecuada y muy similar en todos los casos.

Los valores de volumen microporoso, obtenidos por porosimetría de intrusión de mercurio, muestran claramente que los pelets elaborados utilizando agua/etanol como líquido de humectación presentan una porosidad marcadamente mayor que la de sus equivalentes obtenidos con el empleo de agua (4). Estas notable De su observación se deduce que, tanto el tamaño medio como la esfericidad de los pelets resultó ser adecuada y muy similar en todos los casos.

s diferencias, que afectan especialmente a los poros de tamaño comprendido entre 1 y 0,1  $\mu\text{m}$ , podrían tener su origen en que la magnitud del proceso de contracción, que experimentan los pelets de celulosa microcristalina en la etapa de desecación, es más acentuada cuanto mayor es la proporción de agua en el líquido de humectación (2).

Además la incorporación del agente disgregante se acompaña, invariablemente, de incrementos adicionales en la porosidad de los pelets. Ambos efectos, de importantes consecuencias potenciales sobre el proceso de liberación de principio activo, quedan recogidos en la superficie de respuesta de la figura 2.

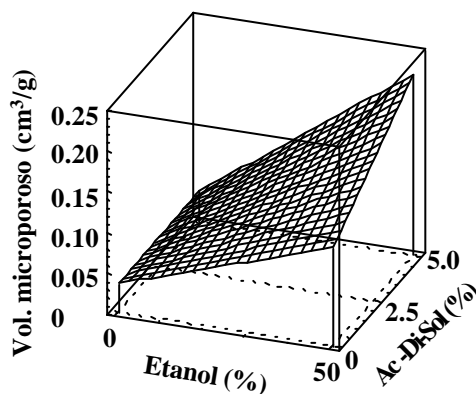


Figura 2. Superficie de respuesta correspondiente al parámetro volumen microporoso

En la figura 3 se presentan las curvas medias acumuladas de disolución de hidroclorotiazida a partir de las distintas formulaciones ensayadas.

Los valores obtenidos para la eficacia de disolución 0-8 horas (Tabla 1) sugieren una dependencia compleja de la presencia y/o proporción de disgregante, así como de la composición del líquido de humectación.

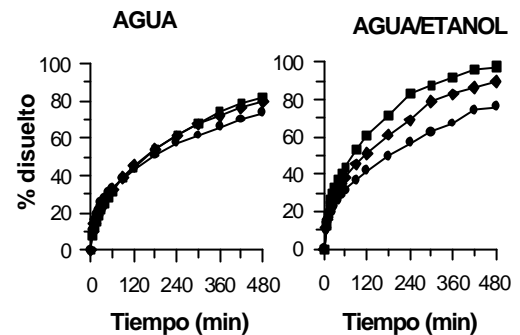


Figura 3. Perfiles de disolución de hidroclorotiazida a partir de las formulaciones indicadas (●, 0%; ◆, 2.5%; ■, 5%)

En la superficie de respuesta correspondiente a este parámetro (figura 4) puede observarse que el efecto de la proporción de agente disgregante presente en las muestras resulta mucho más marcado en las formulaciones malaxadas con agua/etanol. Por otra parte, este efecto parece estar más relacionado con la porosidad de las formulaciones que con el efecto directo del agente disgregante.

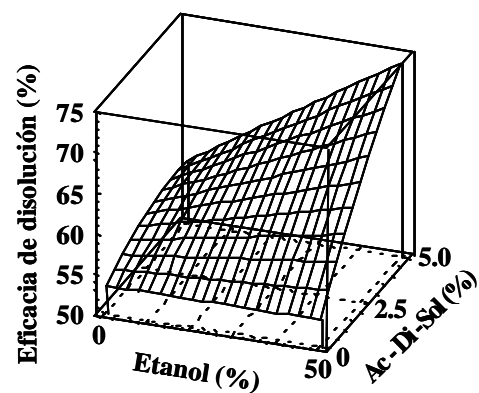


Figura 4. Superficie de respuesta correspondiente al parámetro eficacia de disolución

Para confirmar este extremo, se procedió al análisis cinético de los perfiles de disolución de

## 192 VI Congreso SEFIG y 3<sup>as</sup> Jornadas TF

hidroclorotiazida. En todos los casos, los mejores resultados se obtuvieron para la cinética raiz cúbica de Higuchi (5), lo que indica que la presencia y/o proporción del disgregante no introduce cambios de importancia en el/los mecanismos que controlan la liberación del principio activo.

Así pues, las características de hidrofilia de la carboximetilcelulosa sódica reticulada justifican las alteraciones observadas en el comportamiento reológico de las masas humectadas de celulosa microcristalina al incorporar este superdisgregante. Además, los incrementos en la porosidad de los pellets, que supone la incorporación de este excipiente a las formulaciones, están directamente relacionados con la aceleración del proceso de disolución de hidroclorotiazida.

### Bibliografía

1. K.E. Fielden, J.M. Newton, Extrusion and extruders, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan, (Eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 5, Marcel Dekker, New York, 1992, pp. 395-442.
2. P. Kleinebudde, Shrinking and swelling properties of pellets containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties, Int. J. Pharm., 109, 209-219 (1994).
3. C. Vervaet, L. Baert, J.P. Remon, Enhancement of in vitro drug release by using polyethylene glycol 400 and PEG-40 hydrogenated castor oil pellets made by extrusion/spheronisation, Int. J. Pharm., 108, 207-212 (1994).
4. G.P. Millili, G.P., J.B. Schwartz, The strength of microcrystalline cellulose pellets: The effect of granulating with water-ethanol mixtures, Drug Dev. Ind. Pharm., 16, 1411-1426 (1990).
5. K.R. Zimm, J.B. Schwartz, R.E. O'Connor, Drug release from a multiparticulate pellet system, Pharm. Dev. Technol. 1, 37-42 (1996).
6. G.K. Bolhuis, K. Zuurman y G.H. Wierik, Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition o a superdisintegrant. The choice of superdisintegrants and effect of granulation, Eur. J. Pharm. Sci., 5, 63-69 (1997).
7. P. Kleinebudde, The crystallite-gel model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion and spheronization. Pharm. Res., 14, 804-809 (1997).
8. R. Ek, y J.M. Newton, Microcrystalline cellulose as a sponge as an alternative concept to the crystalline-gel model for extrusion-spheronization. Pharm. Res., 15, 509-510 (1998).

#### *Autor de contacto:*

*Ramón Martínez Pacheco*

*e-mail: fframapa@usc.es*

*Departamento de Farmacia y Tecnología  
Farmacéutica. Facultad de Farmacia  
Campus Universitario Sur  
15782 Santiago de Compostela  
Telf.: 981563100 Ext. 14987  
Fax: 981547148*